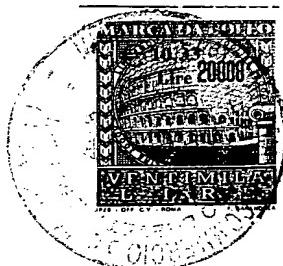




MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

4



EP99/9002

EPO - Munich
32

- 1. Marz 2000
REC'D 17 MAR 2000

WIPO PCT

INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 001712

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 10 FEB. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

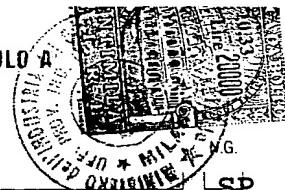
Ing. DI CARLO

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**Residenza **Parma**codice **01513360345**

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscaledenominazione studio di appartenenza **Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.**via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) **A61K** gruppo/sottogruppo **31/00****"Inalatori dosati pressurizzati"**ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE ISTANZA: DATA **11/11/99** N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

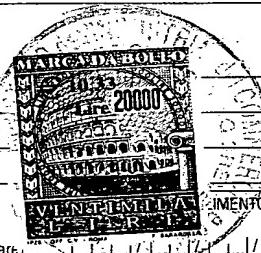
1) **Lewis David** 3) **Meakin Brian**2) **Ganderton David** 4) **Ventura Paolo**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOLGIMENTO RISERVE
1)					Data N° Protocollo 11/11/99 20000
2)					

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

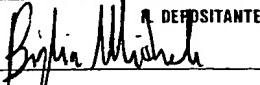
H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA	MENTO RISERVE
N. es.	N° Protocollo
Doc. 1) 2 <input type="checkbox"/> PROV n. pag. 15	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 0 <input type="checkbox"/> PROV n. tav. 1	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 1 <input type="checkbox"/> RIS	lettera d'incarico, proposta di collaborazione
Doc. 4) 0 <input type="checkbox"/> RIS	designazione inventore
Doc. 5) 0 <input type="checkbox"/> RIS	documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 0 <input type="checkbox"/> RIS	autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 0 <input type="checkbox"/> RIS	nominativo completo del richiedente
8) attestati di versamento, totale lire Trecentosessantacinquemila#	obbligatorio

COMPILATO IL **30/07/1999**FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) **Bonfi Paolo**CONTINUA SI/NO **SI**DEL PRESENTE ATTO SI RICHIENDE COPIA AUTENTICA SI/NO **SI**UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI **MILANO** codice **15**VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **MI99A 001712** Reg. A.L'anno millenovectante **NOVANTANOVE**, il giorno **TRENTE**, del mese di **LUGLIO**il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di **00** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopriportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE


 DEPOSITANTE


 L'UFFICIALE ROGANTE
G. RESCALI

一一一

16

A. RICHIEDENTE (I)

<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>		
<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Denominazione	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> codice	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Residenza	<input type="text"/>		

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

[05] Brambilla Gaetano

[06] Garzia Raffaella

cognome nome

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

FIRMA DEL (I) BICHIERENTE (II)

Banfi, Paolo

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI/PPA 001712

REG. A

DATA DI DEPOSITO

30/07/1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

11/11/1999

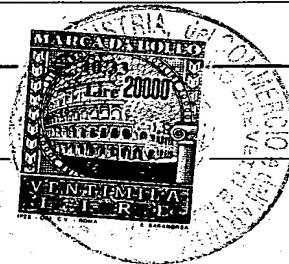
D. TITOLO

"Inalatori dosati pressurizzati"

L. RIASSUNTO

Si descrivono inalatori per aerosol dosati pressurizzati contenenti una soluzione di ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburico, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori sono in alluminio anodizzato o sono rivestite internamente con un rivestimento organico inerte.

M. DISEGNO



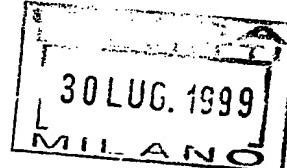
5886 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

PB/as **"INALATORI DOSATI PRESSURIZZATI"**

a nome : **CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.**

con sede in: Parma

MI 99 A 001712



* * *

L'invenzione si riferisce all'uso di inalatori per aerosol dosati pressurizzati (MDI) aventi parte delle o tutte le superfici interne di alluminio anodizzato o rivestite internamente con un rivestimento organico inerte. L'invenzione si riferisce anche a composizioni da somministrarsi mediante i suddetti MDI.

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati sono dispositivi ben noti per la somministrazione di prodotti farmaceutici nel tratto respiratorio tramite inalazione.

Tra gli agenti terapeutici comunemente somministrati per via inalatoria sono compresi broncodilatatori quali i β_2 -agonisti e gli anticolinergici, i corticosteroidi, gli anti-leucotrieni, gli anti-allergici e altri tipi di farmaci che possono essere efficacemente somministrati per inalazione con una riduzione degli effetti collaterali e di conseguenza un miglior indice terapeutico.

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati utilizzano un propellente per erogare goccioline contenenti il farmaco da somministrare nel tratto respiratorio in forma di aerosol.

Per molti anni i propellenti preferiti utilizzati per aerosol farmaceutici sono stati un gruppo di clorofluorocarburi che vengono comunemente denominati Freon o CFC, come ad esempio CCl_3F (Freon 11 o CFC-11), CCl_2F_2 (Freon 12 o CFC-12), e $\text{CClF}_2\text{-CClF}_2$ (Freon 114 o CFC-114).

Recentemente i propellenti clorofluorocarburici (CFC) quali Freon 11 e Freon 12 sono stati coinvolti nella distruzione dello strato di ozono atmosferico e

la loro produzione è in fase di graduale eliminazione.

Gli idrofluoroalcani (HFA), noti anche come idrofluorocarburi (HFC), non contengono cloro, sono considerati meno distruttivi per l'ozono e vengono proposti come sostituti dei CFC.

Gli HFA e in particolare 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a) e 1,1,1,2,3,3,3-eptafluoropropano (HFA 227) sono stati riconosciuti come i migliori candidati alla sostituzione dei CFC e varie formulazioni di aerosol farmaceutici che utilizzano questi propellenti sono state descritte in numerose domande di brevetto.

Molte di queste domande basate sull'impiego di HFA come propellenti suggeriscono l'aggiunta di uno o più additivi, quali composti che agiscono da cosolvente, tensioattivi fluorurati e non-fluorurati, agenti disperdenti quali alchil-polietossilati e stabilizzanti.

Nella domanda internazionale n. PCT/EP98/03533 depositata il 10/06/98 la richiedente descriveva composizioni in soluzione per uso in un inalatore per aerosol, comprendenti un ingrediente attivo, un propellente contenente un idrofluoroalcano (HFA), un cosolvente e comprendenti inoltre un componente a bassa volatilità allo scopo di aumentare il diametro medio aerodinamico di massa (MMAD) delle particelle di aerosol prodotte dall'attivazione dell'inalatore.

Le composizioni per la somministrazione aerosol attraverso MDI possono essere soluzioni o sospensioni. Le composizioni in soluzione offrono numerosi vantaggi: sono convenienti da produrre in quanto gli ingredienti sono completamente sciolti nel veicolo propellente e ovviano ai problemi di stabilità fisica connessi alle composizioni in sospensione.

Il largo impiego di formulazioni in soluzione è eventualmente limitato dalla

loro instabilità chimica, che dà luogo alla formazione di prodotti di degradazione.

WO94/13262 propone l'uso di acidi come stabilizzanti che impediscono la degradazione chimica dell'ingrediente attivo nelle formulazioni in soluzione per aerosol che comprendono HFA. Tra i farmaci scelti è compreso l'ipratropio bromuro, per il quale sono forniti numerosi esempi di formulazione, in cui l'ingrediente attivo è in combinazione con un acido organico o inorganico.

WO96/32099, WO96/32150, WO96/32151 e WO96/32345 descrivono inalatori per aerosol dosati per la somministrazione di differenti ingredienti attivi in sospensione nel propellente, in cui le superfici interne dell'inalatore sono rivestite parzialmente o completamente con uno o più polimeri fluorocarburici eventualmente in combinazione con uno o più polimeri non-fluorocarburici.

Tali applicazioni tuttavia non sono rivolte alla soluzione del problema tecnico della stabilità chimica dell'ingrediente attivo, ma piuttosto si riferiscono a un problema differente, e cioè a quello della adesione di particelle micronizzate dell'ingrediente attivo sospeso sulle superfici interne dell'inalatore come le pareti della bomboletta, le valvole e le chiusure. E' noto anche da Eur. J. Pharm. Biopharm. 1997, 44, 195 che le sospensioni di farmaci nel propellente sono frequentemente sottoposte ad adsorbimento delle particelle di farmaco sulle valvole e sulle pareti interne dell'inalatore. In particolare, le proprietà di un rivestimento di resina epossi-fenolica sulle pareti dell'aerosol sono state studiate per risolvere questo problema.

WO 95/17195 descrive composizioni aerosol comprendenti flunisolide, etanolo e propellenti HFA. Nel documento si afferma che i contenitori per aerosol convenzionali possono essere utilizzati per contenere la formulazione e che l'uso di certi contenitori ne aumenta la stabilità chimica e fisica. Si suggerisce inoltre

che la formulazione può essere contenuta preferibilmente in bombolette rivestite di resine, quali resine epossidiche (per esempio resine epossi-fenoliche e resine epossi-urea-formaldeide).

In verità i risultati riportati nelle Tabelle 5, 6 e 8 rispettivamente alle pagine 16 e 19 della domanda di brevetto citata dimostrano che la flunisolide si decompone solo in contenitori di plastica (Tabella 8), e che il recupero di farmaco percentuale nelle formulazioni conservative in contenitori di alluminio, di vetro o di alluminio rivestiti con resina epossi-fenolo-formaldeide è praticamente uguale (Tabella 8). In altre parole, non c'è differenza tra contenitori di alluminio, di vetro o di alluminio rivestiti con resina epossi-fenolo-formaldeide forniti da Cebal. Non sono riportati dati per altri tipi di resine epossi-fenoliche.

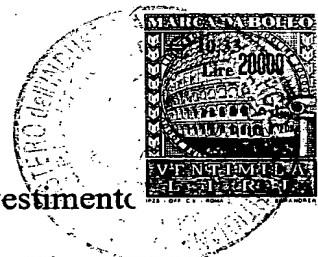
Si è ora trovato che i problemi di stabilità chimica degli ingredienti attivi in soluzione in propellenti HFA possono essere eliminati conservando e mettendo a disposizione dette formulazioni in inalatori per aerosol dosati aventi parte delle o tutte le loro superfici metalliche interne costituite da alluminio anodizzato o da alluminio rivestito internamente con rivestimento organico inerte.

L'alluminio anodizzato è il materiale preferito.

La scelta del tipo di resina epossi-fenolica da utilizzare come rivestimento sarà effettuata opportunamente in base alle caratteristiche dell'ingrediente attivo.

Le resine epossidiche comunemente utilizzate per rivestire bombolette per aerosol pressurizzati sono prodotte per reazione tra epicloridrina e bisfenolo A (DGEBPA). Al variare del grado di polimerizzazione si ottengono resine di diverse caratteristiche.

Altre resine commercialmente diffuse sono le resine fenossiliche costituite da polimeri termoplastici derivati da bisfenoli ed epicloridrina con peso



molecolare (PM) di circa 45000, superiore a quello di resine epossidiche convenzionali, che è di circa 8000: queste resine non hanno un gruppo terminale epossido.

Altri tipi di resine multifunzionali sono le resine epossi-fenolo-novolac e le resine epossi-cresolo-novolac, ottenute rispettivamente per reazione di condensati di fenolo-formaldeide (novolac) o di o-cresolo-formaldeide (o-cresolo novolac) con epicloridrina.

Gli inalatori secondo l'invenzione prevengono efficacemente la degradazione chimica dell'ingrediente attivo.

Sorprendentemente, e contrariamente a quanto riportato nella prior art, si è riscontrata una notevole degradazione degli ingredienti attivi quando sono stati utilizzati contenitori in vetro.

Riassunto dell'invenzione

Inalatori per aerosol dosati pressurizzati per la somministrazione di una soluzione di un ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburico, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori consistono di alluminio anodizzato o sono rivestite internamente con rivestimento organico inerte.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Gli inalatori per aerosol dosati pressurizzati sono dispositivi noti, che abitualmente consistono di un corpo principale o bomboletta, che agisce da serbatoio per la formulazione aerosol, un tappo di chiusura del corpo principale e una valvola dosatrice situata nel tappo.

Gli MDI sono abitualmente a base di materiali convenzionali quali

alluminio, lamiera, vetro, plastica e simili.

Secondo l'invenzione, parte delle o tutte le superfici interne degli inalatori consistono di alluminio anodizzato o sono rivestite internamente con un materiale organico inerte che consiste di una resina epossi-fenolica commercialmente disponibile.

Ingredienti attivi utilizzabili nelle composizioni aerosol da somministrare tramite gli inalatori dell'invenzione sono tutti quegli ingredienti attivi che possono essere somministrati per inalazione e che si mantengono stabili chimicamente in soluzione in propellenti HFA, condizioni che altrimenti favorirebbero la decomposizione, quando conservati in bombolette di materiali convenzionali e in particolare in bombolette di alluminio.

Nelle composizioni da somministrarsi tramite MDI dell'invenzione il propellente idrofluorocarburico è scelto di preferenza nel gruppo di HFA 134a, HFA 227 e loro miscele.

Il cosolvente è abitualmente un alcol, di preferenza etanolo. Il componente a bassa volatilità è scelto nel gruppo di glicoli, in particolare glicole propilenico, glicole polietilenico e glicerolo; alcanoli come il decanolo (alcol decilico); polioli compresi sorbitolo, mannitolo, lattitolo e maltitolo, glicofurolo (tetraidrofurfurilalcol) e glicole dipropilenico; oli vegetali; acidi organici, per esempio acidi carbossilici saturi compresi acido laurico, acido miristico e acido stearico; acidi carbossilici insaturi, compresi acido sorbico, e in particolare acido oleico; saccarina, acido ascorbico, acido ciclammico, amminoacidi o aspartame; esteri, per esempio ascorbil palmitato e tocoferolo; alcani, per esempio dodecano e ottadecano; terpeni, per esempio mentolo, eucaliptolo, limonene; zuccheri, per esempio lattosio, glucosio, saccarosio; polisaccaridi, per esempio etilcellulosa,

destrano; antiossidanti, per esempio idrossitoluene butilato, idrossianisolo butilato; materiali polimerici, per esempio alcol polivinilico, polivinilacetato, polivinilpirrolidone; ammine, per esempio etanolammina, dietanolammina, trietanolammina; steroidi, per esempio colesterolo, esteri di colesterolo. Il componente a bassa volatilità ha una tensione di vapore a 25°C inferiore a 0,1 kPa, di preferenza inferiore a 0,05 kPa.

Glicole propilenico, glicole polietilenico e glicerolo sono componenti a bassa volatilità particolarmente preferiti.

Le composizioni aerosol possono contenere da 0,2 a 2% in peso di detto componente a bassa volatilità.

Esempi di ingredienti attivi comprendono ipratropio bromuro, budesonide, flunisolide, salbutamolo, formoterolo, loro isomeri ottici e loro associazioni.

Come indicato in precedenza, WO 94/13262 insegnava che i problemi di stabilità chimica dei farmaci, e in particolare dell'ipratropio bromuro in composizioni in soluzione per aerosol, possono essere risolti mediante l'aggiunta di un acido, organico o inorganico, al sistema propellente HFA/cosolvente.

Vengono forniti esempi di composizioni di ipratropio bromuro in sistemi HFA 134a/etanolo contenenti inoltre un acido inorganico quale acido cloridrico, nitrico, fosforico o solforico o un acido organico quale acido ascorbico o acido citrico.

Abbiamo trovato che in composizioni in soluzione comprendenti ipratropio bromuro, un propellente contenente un idrofluoroalcano, un cosolvente e comprendenti inoltre un componente a bassa volatilità:

- l'ipratropio bromuro anche in assenza di acidi è stabile in bombolette di alluminio anodizzato o rivestite internamente con resina epossi-fenolica.

Sorprendentemente il vetro e alcuni tipi di rivestimento risultano del tutto insoddisfacenti nella prevenzione della degradazione chimica.

Un altro ingrediente attivo preferito per la preparazione di composizioni in soluzione in un sistema HFA/cosolvente da somministrarsi mediante MDI secondo la presente invenzione è il budesonide.

In precedenza sono state descritte composizioni di HFA/budesonide, in cui il budesonide è presente in sospensione nel sistema propellente e la composizione comprende ulteriormente ingredienti addizionali, come tipi particolari di tensioattivi (EP 504112, WO 93/05765, WO 93/18746, WO 94/21229).

In WO 98/13031 si riporta che formulazioni di budesonide in sospensione tendono a formare rapidamente particelle grossolane per dispersione e ridispersione, il che può influire negativamente sulla riproducibilità del dosaggio. Inoltre il budesonide tende anche a depositarsi dalla sospensione sulle pareti del contenitore.

Nella tecnica precedente, per ottenere sospensioni stabili di budesonide particellato, è stata impiegata una miscela di propellenti HFA per regolare la densità della miscela propellente così da renderla sostanzialmente uguale a quella del budesonide, fino al 3% di un adiuvante quale l'etanolo e piccole quantità di tensioattivo.

Nel documento si afferma che i livelli di adiuvanti sono bassi per evitare una significativa solubilizzazione del farmaco, che porta a problemi di degradazione chimica e di aumento della dimensione di particelle durante la conservazione.

Nelle composizioni in soluzione della presente invenzione budesonide è chimicamente e fisicamente stabile.

Le composizioni aerosol dell'invenzione, distribuite in inalatori di alluminio anodizzato o di alluminio con le superfici interne rivestite con un materiale inerte, quale ad esempio una resina epossi-fenolica, sono stabili a lungo termine e non subiscono degradazione chimica.

Anche in questo caso si è riscontrata invece una sensibile degradazione dell'ingrediente attivo quando è stato utilizzato un contenitore in vetro.

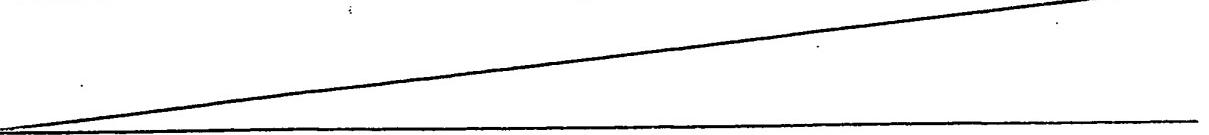
Analogamente è stato dimostrato che flunisolide in soluzione in un propellente costituito da HFA, etanolo ed un additivo di bassa volatilità quale ad esempio glicerolo è stabile nel tempo quando conservata in contenitori di alluminio anodizzato o di alluminio rivestito internamente con resine epossifenoriche. Si è riscontrata invece una sensibile degradazione dell'attivo quando è stato utilizzato un contenitore in vetro.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

Una composizione contenente 4,8 mg di ipratropio bromuro (20 µg/dose), 13% (p/p) di etanolo, 1,0% (p/p) di glicerolo e HFA 134a (12 ml/bomboletta) è stata distribuita in bombolette di alluminio anodizzato o in bombolette aventi i rivestimenti interni riportati in Tabella 1. Le bombolette sono state conservate per 60 giorni a 50° C o per 96 giorni a 40° C.

La percentuale di farmaco rimanente nella composizione, determinata via HPLC, dimostra che le bombolette di alluminio anodizzato, come pure quelle di alluminio rivestito con resine epossi-fenoliche (1) e (2), sono efficaci nel prevenire la degradazione chimica dell'ipratropio bromuro, al contrario di bombolette in vetro o in alluminio rivestito da resine epossifenoriche (3).



ESEMPIO 2

Una composizione contenente 12 mg di budesonide (50 µg/dose), 15% (p/p) di etanolo, 1,3% (p/p) di glicerolo in HFA 134a (12 ml/bomboletta) è stata distribuita in bombolette di alluminio anodizzato o aventi i rivestimenti interni riportati in Tabella 2. Le bombolette sono state conservate per 73 giorni a 50°C.

La percentuale di farmaco rimanente nelle composizioni, determinata via HPLC, dimostra l'effetto favorevole dell'alluminio anodizzato e del rivestimento inerte sulla stabilità chimica dell'ingrediente attivo rispetto al vetro.

ESEMPIO 3

Una composizione contenente 60 mg di flunisolide (250 µg/dose), 15% (p/p) di etanolo, 1% (p/p) di glicerolo in HFA 134a (12 ml/bomboletta) è stata distribuita in bombolette di alluminio anodizzato o aventi rivestimenti interni riportati in Tabella 3. Le bombolette sono state conservate per 41 giorni a 50°C.

La percentuale di farmaco rimanente nelle composizioni, determinata via HPLC, dimostra l'effetto favorevole dell'alluminio anodizzato e del rivestimento inerte con resine epossi-fenoliche rispetto al vetro.

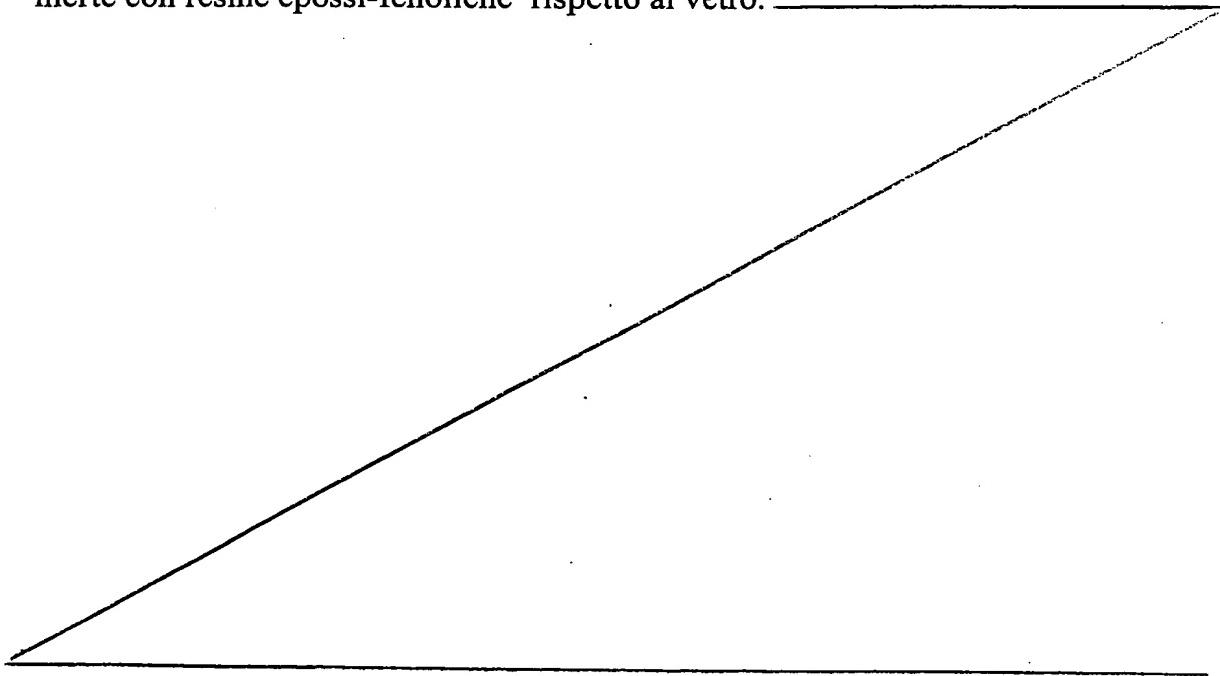


TABELLA 1: Percentuale di ipratropio bromuro (IPBr) rimanente dopo conservazione per 30 o 60 giorni a 50°C o per 96 giorni a 40°C della composizione dell'esempio 1 in differenti bombolette (valori medi riferiti a 2 prove).

TIPO DI BOMBOLETTA	% IPBr RESIDUO (% IPBr RESIDUO RELATIVAMENTE A t = 0)			
	T=0	t=30 gg a 50°C	t=60 gg a 50°C	t=96 gg a 40°C
Resina epossi-fenolica (1)	99	89 (90)	88.5 (89.5)	93.5 (94.5)
Resina epossi-fenolica (2)	97.5	90 (92)	88.5 (90.5)	89 (91)
Resina epossi-fenolica (3)	98.5	56.5 (57.5)	46 (47)	52.5 (53.5)
Alluminio anodizzato	94	89 (95)	87 (92.5)	90.5 (96.5)
Vetro tipo II *	-	48.5 (-)	41.5 (-)	47 (-)

* secondo Eur Pharmacopoeia 3rd Ed Suppl 1999.

TABELLA 2: Percentuale di budesonide rimanente dopo conservazione per 33 o 73 giorni a 50°C della composizione dell'esempio 2 in differenti bombolette (valori medi riferiti a 2 prove).

TIPO DI BOMBOLETTA	% BUDESONIDE RESIDUO (% BUDESONIDE RESIDUO RELATIVAMENTE A t = 0)		
	t=0	t=33 giorni	T=73 giorni
Resina epossi-fenolica (1)	99.3	97.0 (97.7)	95.4 (96.1)
Resina epossi-fenolica (2)	99.5	96.6 (97.0)	95.6 (96.1)
Resina epossi-fenolica (3)	99.3	96.6 (97.2)	95.9 (96.5)
Alluminio anodizzato	99.9	99.2 (99.3)	97.7 (97.8)
Vetro tipo II *	-	86.15 (-)	80.4 (-)

* secondo Eur Pharmacopoeia 3rd Ed Suppl 1999.

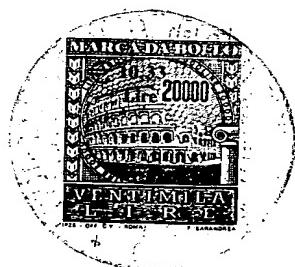
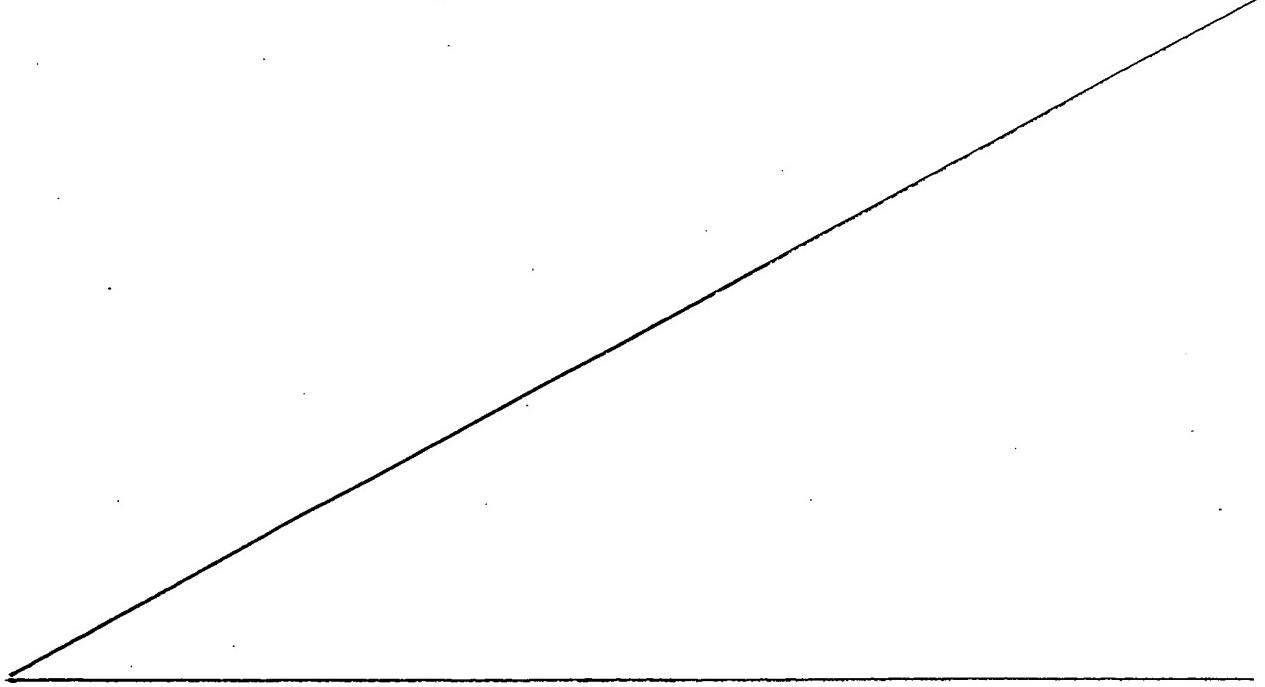


TABELLA 3: Percentuale di flunisolide rimanente dopo conservazione per 41 giorni a 50°C della composizione dell'esempio 3 in differenti bombolette.

TIPO DI BOMBOLETTA	% FLUNISOLIDE RESIDUO (% FLUNISOLIDE RESIDUO RELATIVAMENTE A t = 0)		
	t=0	t=41 giorni	t=93 giorni
Resina epossi-fenolica (1)	98.4	99.2 (101)	101.4 (103)
Resina epossi-fenolica (2)	101.9	99.7 (97.8)	101.9 (100)
Resina epossi-fenolica (3)	101.7	99.2 (97.5)	101.2 (99.6)
Alluminio anodizzato	101.6	100.4 (98.8)	100.7 (99.1)
Vetro tipo II *	-	-	97.5 (-)

* secondo Eur Pharmacopoeia 3rd Ed Suppl 1999



RIVENDICAZIONI

1. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati contenenti una soluzione di ingrediente attivo in un propellente idrofluorocarburico, un cosolvente ed eventualmente un componente a bassa volatilità caratterizzati dal fatto che parte delle o tutte le superfici interne di detti inalatori consistono di alluminio anodizzato o di alluminio rivestito internamente con un rivestimento organico inerte.
2. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo la rivendicazione 1, in cui gli ingredienti attivi sono scelti tra β_2 -agonisti, steroidi o agenti anti-colinergici e loro associazioni.
3. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo la rivendicazione 2, in cui l'ingrediente attivo è ipratropio bromuro, budesonide o suoi epimeri o flunisolide.
4. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, contenenti glicerolo come componente a bassa volatilità.
5. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui il cosolvente è l'etanolo.
6. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 in cui il propellente è scelto tra HFA 227, HFA 134a e loro miscele.
7. Inalatori per aerosol dosati pressurizzati secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti in cui il rivestimento organico inerte è una resina epossifenolica.

Milano, 30 luglio 1999

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti • Bracco • Minoja S.r.l.

